

INFEÇÃO GINECOLÓGICA E FERTILIDADE

Lucélia Cristina Pedras Campinho

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina
Artigo de Revisão Bibliográfica

Orientadora: Dra. Isabel Sousa Pereira

Porto 2013

Lucélia Cristina Pedras Campinho

INFEÇÃO GINECOLÓGICA E FERTILIDADE

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto.

Orientador – Doutora Isabel Sousa Pereira
Categoria – Professora Auxiliar Convidada de Ginecologia/ Obstetrícia na Maternidade Júlio Dinis, CHP

Afiliação – Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto, Rua de Jorge Viterbo Ferreira n.º 228, 4050-313, Porto

Agradecimentos

À Dra. Isabel Sousa Pereira, pela orientação e disponibilidade.

À Lisandra Sousa, à Carla Lopes e à Joana Miranda.

Aos meus pais e à minha irmã.

Ao Luís.

Resumo

A infertilidade é uma realidade com elevada prevalência mundial, e pode estar associada a problemas psicossociais graves com necessidade de recurso a cuidados de assistência de saúde, nomeadamente procriação medicamente assistida, com elevados custos económicos.

O fator tubar é uma das principais causas de infertilidade feminina, para o qual contribuem as infeções ginecológicas, nomeadamente por *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae* que, com frequência, evoluem para Doença Inflamatória Pélvica.

A infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana e a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida também contribuem para esse fator, indiretamente ao potenciar a coinfeção por outras Infeções Sexualmente Transmissíveis, essencialmente pelos agentes bacterianos já referidos, entre outros fatores.

Este trabalho tem por objetivo fazer uma revisão bibliográfica sobre as infeções ginecológicas e seu impacto na fertilidade, reunindo e compilando as evidências mais recentes e relevantes nesta matéria, com recurso a artigos científicos.

O assunto proposto parece-nos relevante pela elevada prevalência de infeções ginecológicas que cursam habitualmente de forma assintomática, limitando o diagnóstico e tratamento precoces. A implementação de programas de rastreio para a *Chlamydia trachomatis* e a *Neisseria gonorrhoeae* poderia evitar a evolução das infeções para cronicidade e consequente infertilidade por fator tubar.

A infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana é uma realidade amplamente conhecida pelas devastadoras consequências associadas, onde se inclui a infertilidade por alterações biológicas, fatores psicológicos e atitudes comportamentais.

Concluimos que a relação causal das infeções ginecológicas por *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae* e o fator tubar da infertilidade está bem definida, sendo relevante também a infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana. Os programas de rastreio e as medidas de prevenção primária parecem ser fundamentais para reduzir a prevalência das infeções ginecológicas e suas consequências.

Palavras-Chave: Infertilidade; Infeção ginecológica; Fator tubar da infertilidade; *Chlamydia trachomatis*; *Neisseria gonorrhoeae*; Vírus da Imunodeficiência Humana; Síndrome da Imunodeficiência Adquirida.

Abstract

Infertility is a reality with high prevalence worldwide, and can be associated with serious psychosocial problems, in need of health care, including assisted reproduction, with high economic costs.

The tubal factor is a major cause of female infertility, which contributes to gynecological infections, including *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* which often develop into Pelvic Inflammatory Disease.

Infection by Human Immunodeficiency Virus and Acquired Immunodeficiency Syndrome also contribute indirectly to this factor, by enhancing the co-infection with other Sexually Transmitted Infections, primarily by bacterial agents already referred to, among other factors.

This paper aims to review existing literature on gynecological infections and their impact on fertility, gathering and compiling the most recent and relevant evidence in this subject, using scientific articles.

The proposed theme seems relevant for the high prevalence of gynecological infections that progress usually in an asymptomatic way, limiting the early diagnosis and treatment. The implementation of screening programs for *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* could prevent the development of chronic infections, and consequently, tubal factor infertility.

Infection by Human Immunodeficiency Virus is a reality widely known for the devastating consequences associated, which includes infertility by biological changes, psychological factors and behavioral attitudes.

We conclude that the causal relation between gynecological infections by *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* and the tubal factor of infertility are well defined, being also relevant the infection by the Human Immunodeficiency Virus. The screening programs and the primary prevention measures are essential to reduce the prevalence of gynecological infections and their consequences.

Key words: Infertility, Gynecological infection; Tubal factor infertility, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, Human Immunodeficiency Virus, Acquired Immunodeficiency Syndrome.

Índice

Resumo	4
Abstract	5
Índice	6
1. Introdução	7
2. Infeção Ginecológica por Chlamydia Trachomatis	8
2.1. Microbiologia	9
2.2. Fisiopatologia	9
2.3. Fatores de Risco	12
2.4. Manifestações Clínicas	12
2.5. Diagnóstico	12
2.6. Rastreio	13
2.7. Tratamento	15
3. Infeção Ginecológica por Neisseria Gonorrhoeae	15
3.1. Microbiologia	16
3.2. Fisiopatologia	16
3.3. Fatores de Risco	18
3.4. Manifestações Clínicas	18
3.5. Diagnóstico	19
3.6. Rastreio	20
3.7. Tratamento	20
4. Infeção Ginecológica pelo Vírus da Imunodeficiência Humana	21
4.1. Fisiopatologia	22
4.2. Relação da Infeção pelo VIH com outras Infeções Sexualmente Transmissíveis	23
4.3. Relação com a Infertilidade	24
4.4. Fatores Psicológicos da Infeção pelo VIH	25
5. Conclusão	26
6. Referências Bibliográficas	28

1. Introdução

A Infertilidade foi reconhecida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como um problema de extrema relevância em Saúde Pública, afetando 50 a 80 milhões de indivíduos em idade reprodutiva. (1)

A fecundabilidade é de cerca de 20% e a probabilidade cumulativa de gravidez nos casais férteis é de 90% aos 12 meses e de 94% aos 24 meses. (2)

A definição clínica de infertilidade é a ausência de gravidez após 12 meses de atividade sexual regular e desprotegida. (3) De acordo com a OMS, a infertilidade primária consiste na ausência de gravidez após 24 meses de atividade sexual regular e desprotegida e, a infertilidade secundária corresponde à ausência de gravidez após 24 meses de atividade sexual regular e desprotegida num casal que já conseguiu uma gravidez anteriormente. (4) A infertilidade primária é mais frequente nos países desenvolvidos pelo adiar da reprodução para idades mais avançadas e, a infertilidade secundária é maior nos países em desenvolvimento, resultado do menor controlo das infeções sexualmente transmissíveis (IST) e menor qualidade dos cuidados assistenciais de saúde. (5)

A infertilidade consiste num fenómeno bio-psico-social, e envolve aspetos psicológicos, ambientais, fisiológicos e de relações interpessoais. É considerada uma crise complexa da vida com uma elevada pressão emocional e psicológica, e consequências psicológicas assimiladas por reações de luto. (6) Os níveis de stress são superiores em mulheres inférteis, pela elevada pressão associada às intervenções diagnósticas e de tratamento e também pela responsabilidade de uma gravidez e parto. (7)

As projeções de infertilidade realizadas pelos Estados Unidos da América (EUA) sugerem um aumento de mulheres inférteis de 5 a 6,3 milhões em 2000, para 5,4 a 7,7 milhões em 2025; a infertilidade dos casais foi estimada em 10 a 15%. (8, 9)

Uma revisão de estudos de prevalência da infertilidade, a nível mundial, entre 1977 e 2005 demonstrou uma variação de 6,6% e 26,4% nos países mais desenvolvidos, e entre 5,0% e 25,7% nos países menos desenvolvidos, sendo que na Europa foi de 11,3% em 2005. (10)

Em Portugal, um estudo em 2009 revelou uma prevalência da infertilidade de cerca de 9%. (11)

Um estudo realizado na cidade do Porto mostrou que a prevalência de infertilidade foi de 12%, sobreponível à estimada para a Europa. A prevalência de infertilidade primária foi de 7,7% e de infertilidade secundária de 3,8%. (12)

A incidência anual de infertilidade foi estimada em 1,2 casais por 1000 indivíduos da população geral. A infertilidade pode ser atribuída a fatores femininos e masculinos. Os fatores femininos mais comuns são os distúrbios ovulatórios (21-32%) e as alterações tubares (14-26%). Os fatores masculinos contribuem para a infertilidade em 19-57%. A infertilidade idiopática corresponde a 8-13%. Em um terço dos casais inférteis a etiologia é multifatorial com contribuição concomitante de fatores femininos e masculinos. (13 - 16)

A infertilidade associada ao fator tubar resultante de Doença Inflamatória Pélvica (DIP) é comum e resulta maioritariamente de IST cujos agentes mais frequentes são a *Chlamydia Trachomatis* (CT) e a *Neisseria Gonorrhoeae* (NG). (17)

A infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) e a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) também podem causar alterações na fertilidade por mecanismos fisiopatológicos, fatores psicológicos e atitudes comportamentais. (18, 19, 20)

2. Infecção Ginecológica por *Chlamydia Trachomatis*

A infecção urogenital por CT é a IST bacteriana mais comum a nível mundial. A OMS refere uma incidência de cerca de 90 milhões de novos casos de infecção genital por CT anuais, dos quais 50 milhões ocorrem no sexo feminino, e acredita-se que é um valor subestimado. A infecção por CT é assintomática em cerca de 70% das mulheres. (21)

Na Europa, foram estimados anualmente, 600.000 novos casos de infecção por CT e 120.000 novos casos de infertilidade como sequela desta. (22)

A maioria das infeções não são diagnosticadas pela ausência ou desvalorização de sintomas, determinando a sua cronicidade em cerca de 2/3 das mulheres. A infecção por CT quando não tratada pode evoluir para DIP com elevado risco de complicações reprodutivas. (23)

A infecção por CT é mais comum em idades inferiores a 25 anos, com taxas decrescentes acima dos 25 anos. (24)

A infecção por CT associada com a infecção por NG é muito frequente, podendo atingir 40 a 60% das mulheres. (25)

2.1. Microbiologia

A CT é uma bactéria Gram negativa, de transmissão sexual, e pertence ao grupo das *Chlamydiaceae*. Apresenta pequenas dimensões, 0,5 µm de diâmetro. É um microrganismo intracelular, dependente de um hospedeiro – bactéria intracelular obrigatória - pela incapacidade de produzir adenosina trifosfato (ATP). Possui lipopolissacarídeos (LPS) como componentes estruturais importantes na patogénese. (26)

A CT apresenta um ciclo de desenvolvimento bifásico e replicação em vacúolos da célula hospedeira, formando inclusões citoplasmáticas características. Este ciclo é formado por duas fases distintas: elementar (forma infecciosa) e reticular (forma reprodutiva). A bactéria forma um corpo elementar para se propagar entre as células e, após incorporada na célula hospedeira, os corpos elementares agrupam-se em vacúolos reprodutíveis da CT metabolicamente ativos, os corpos reticulares. (25)

Há nove serotipos da CT que se distinguem por características das proteínas da membrana externa. Os serotipos A, B e C originam tracoma, os serotipos D a K são responsáveis por infeções urogenitais e, os serotipos L1 a L3 são os agentes do linfogranuloma venéreo. (26)

2.2. Fisiopatologia

A CT pode infetar as células do epitélio colunar do endocolo e causar cervicite. Muitas vezes surge associada com uretrite. A infecção do trato genital inferior pode ascender para o trato genital superior, causando endometrite e salpingite, com possíveis sequelas a longo prazo. (27)

A CT tem um ciclo de desenvolvimento bifásico com conversão dos corpos elementares infecciosos (CE) em corpos reticulares não infecciosos (CR) e, posteriormente, divisão

celular dos CR e transformação em CE. As partículas dos CE são infecciosas mas metabolicamente inativas, ligam-se às células do hospedeiro através de recetores específicos, permitindo a entrada do agente patogénico e desencadeando uma reação inflamatória no hospedeiro induzida pelo LPS. No interior da célula, os CE diferenciam-se em CR e iniciam a replicação. Na presença do interferão gama (IFN- γ), os CE podem permanecer nas células, e transformam-se em CR quando os níveis deste diminuem. O ciclo de desenvolvimento intracelular tem uma duração aproximada de 40-72 horas, após a diferenciação dos CR em CE. Os CE são libertados pelas células do hospedeiro aquando da lise celular o que conduz à necrose da mucosa epitelial. Os granulócitos e linfócitos migram da corrente sanguínea para o epitélio necrótico e ulcerado, originando supuração. Este epitélio lesionado é reparado por fibras com subsequente retração das estruturas do tecido conjuntivo e formação de cicatrizes. A libertação de fatores angiogénicos induz a proliferação de pequenos vasos sanguíneos que se tornam visíveis macroscopicamente. (26)

O mecanismo pelo qual a infeção por CT causa adesões, lesões e obstrução tubar com consequente infertilidade feminina não está bem definido. Acredita-se que é primariamente por mecanismos imunológicos mas também por consequências diretas com destruição de tecidos pelo microrganismo. Evidências recentes demonstram um efeito citotóxico direto da CT no epitélio ciliado tubar, que resulta em perda de microvilosidades, destruição das junções celulares e rutura das células epiteliais. (24)

A infeção por CT no trato genital superior com progressão para salpingite, foi demonstrada por uma resposta inflamatória tubar intensa, com a ação dos anticorpos contra as proteínas de choque de calor (hsp60) da CT, causando lesões tubares. As infeções repetidas por CT contribuem para o aumento das lesões e obstrução tubares. O nível de resposta imune à CT por anticorpos anti-hsp60 e a extensão da lesão parecem ser determinantes no estabelecimento da impermeabilidade tubar. (28)

O hsp60 da CT desencadeia respostas imunológicas humoral, e mediada por células, com uma intensa atividade macrofágica. Os macrófagos ativados libertam citocinas pró-inflamatórias e a infeção por CT induz a libertação do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), da interleucina-1 beta (IL-1 β) e do IFN- γ . A apoptose das células epiteliais e dos macrófagos infetados conduz à libertação de mais citocinas pró-inflamatórias e exacerba a resposta inflamatória do hospedeiro. (21)

A CT parece ter capacidade de promover ou inibir a apoptose, sob diferentes condições. Determinadas proteínas da CT em células infetadas possuem propriedades anti-

apoptóticas incluindo a inibição das caspases, que correspondem ao sistema enzimático primariamente responsável pelo desencadeamento da apoptose. A libertação do IFN- γ pelos macrófagos também inibe a apoptose das células infetadas. Esta inibição pode contribuir para o desenvolvimento da infeção persistente. (29)

A produção de moléculas de adesão de células endoteliais na trompa de Falópio pode ser induzida diretamente pelo LPS da CT ou por citocinas da resposta inflamatória do hospedeiro. A formação de cicatrizes e fibrose pode ocorrer por um aumento da produção de prostaglandinas e colagénio, e pela expressão de integrinas e do fator transformador de crescimento beta (TGF- β). O hsp60 também induz as metaloproteinases da matriz, responsáveis pela cicatrização das trompas por aumento da renovação e reparação da matriz extracelular. (28)

A salpingite, além da oclusão distal da trompa de Falópio, está associada a destruição ciliar extensa. A destruição ciliar parece ser permanente. É possível que a restante função ciliar não seja afetada. A evidência sorológica de infeção por CT não está relacionada com as alterações do movimento ciliar em mulheres com infertilidade tubar. Outras evidências comprovam que determinados serotipos da CT, como o C e o E, podem estar associados à ausência ou redução da frequência do movimento ciliar, respetivamente. A frequência do movimento ciliar é significativamente menor nos cílios sobreviventes da trompa que apresenta edema, eritema e obstrução distal. A CT causa destruição ciliar e reduz a frequência do movimento ciliar, cursando com um mau prognóstico para a fertilidade. (30)

A DIP surge com frequência no decorrer de uma infeção por CT, atingindo preferencialmente as trompas de Falópio e/ ou os ovários. Esta infeção é responsável por 25 a 50% das DIP nos EUA, e cerca de 40 a 60% das DIP agudas. Em mais de 30% das mulheres com DIP, a CT é isolada apenas nas trompas e não no colo uterino, o que dificulta o diagnóstico e o tratamento. O primeiro episódio de DIP é responsável por 11% de infertilidade e, após o segundo e terceiro episódios esta aumenta para 23 e 54%, respetivamente. Cerca de $\frac{2}{3}$ de todos os casos de infertilidade por fator tubar e $\frac{1}{3}$ de todas as gravidezes ectópicas ocorrem por infeção por CT não diagnosticada e não tratada. (26, 31)

2.3. Fatores de risco

A infecção por CT tem vários fatores de risco associados como o sexo feminino (é infetado 3,5 vezes mais que o masculino), a etnia afro-americana, a idade inferior a 25 anos, ser solteira, a nuliparidade, ser fumadora, a ectopia cervical, o início precoce da atividade sexual, diferentes parceiros sexuais, uso de anticoncecionais orais, não uso de preservativo, instrumentação uterina ou pélvica, diagnóstico prévio de IST (aumenta o risco de coinfeções com outros agentes patogénicos). (26, 32)

A prevalência da infecção por CT em populações sem fatores de risco é cerca de 5%. (26)

2.4. Manifestações Clínicas

As manifestações mais comuns são: prurido vaginal, exsudado vaginal mucopurulento, sangramento pós-coital, dispareunia, edema e congestão do colo uterino, disúria, polaquiúria, piúria e dor pélvica crónica. (26)

A infecção por CT na mulher é responsável por uretrite, cervicite e DIP. Estas infeções frequentemente evoluem para cronicidade por estarem associadas a ausência de sintomatologia, ou sendo esta ligeira não é valorizada, ou, eventualmente surgem anos depois da infecção inicial assintomática. A clínica pode ser inaparente e limitar o diagnóstico. (26)

A bartholinite, endometrite, salpingite, Síndrome Fitz-Hugh-Curtis (processo inflamatório agudo peri-hepático), peritonite e ascite também podem resultar da infecção por CT. (25)

A dor pélvica crónica surge frequentemente em mulheres com diagnóstico prévio de DIP, em 15% das quais por aderências peritoneais.

2.5. Diagnóstico

Os exames auxiliares de diagnóstico que podem confirmar a infecção por CT são: o exame microbiológico do exsudado vaginal, a serologia, os métodos de deteção de antígenos e os testes de amplificação de ácidos nucleicos. A histerossalpingografia e a laparoscopia diagnóstica confirmam a lesão tubar.

O exame microbiológico do exsudado/raspado vaginal tem uma especificidade para a CT próxima dos 100%, embora não seja recomendado por rotina pela complexidade e habilidades técnicas requeridas pelo método. Contudo é o exame mais indicado na perspetiva médico-legal (suspeita de abuso sexual). (33)

A serologia é útil em alguns casos de infeção por CT e em estudos sero-epidemiológicos; não é recomendada para o diagnóstico de infeção aguda do trato genital inferior ou para rastreio de mulheres assintomáticas. Os resultados podem estar alterados pela reatividade cruzada entre a CT e outras espécies de *Chlamydomphila*, e pela persistência de anticorpos por um longo período de tempo após a infeção, o que dificulta a distinção entre infeção recente e antiga. Um método serológico recente é a deteção de anticorpos anti-hsp60 para infeção crónica por CT e respetivas sequelas, sendo útil na avaliação da infertilidade por fator tubar. (26)

Os métodos de deteção de antígenos são a Imunofluorescência Direta por Anticorpos Monoclonais (DFA) e o Imunoensaio Enzimático (EIA). O DFA é um teste rápido e específico mas muito subjetivo em termos de interpretação, não sendo adequado para um elevado número de espécies e não é automatizado. O EIA pode ser automatizado e é mais reprodutível que o DFA, no entanto dá origem a mais falsos positivos, exigindo por isso a confirmação por outro teste em caso de resultado positivo. Estes testes são rápidos mas apresentam sensibilidade baixa a moderada, são usados principalmente em ambulatório. (33)

Os testes de amplificação dos ácidos nucleicos, nomeadamente a amplificação do ADN por Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), são os testes de eleição para o diagnóstico de infeção genital por CT pela elevada sensibilidade e especificidade e, capacidade de analisar uma grande variedade e número de amostras. (33)

A histerossalpingografia e a laparoscopia diagnóstica podem confirmar a existência de impermeabilidade tubar; em alguns casos é possível proceder a desobstrução tubar por via laparoscópica. (22)

2.6. Rastreio

Evidências recomendam o rastreio e tratamento da infeção cervical por CT na redução da incidência de DIP em mulheres com risco aumentado de infeção. Os programas de

rastreio em massa para a deteção da infeção por CT, com tratamento dos casos positivos, poderia evitar cerca de metade das infeções que evoluem para DIP. (24)

A identificação das mulheres infetadas é difícil pela baixa adesão ao rastreio, bem como ao tratamento, pois, por estarem assintomáticas, consideram estes procedimentos desnecessários. (24)

Nenhum teste apresenta 100% de sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de infeção recente, mas o teste de PCR é o mais preciso e indicado. (24)

A serologia é um teste de rastreio não invasivo com evidências de eficácia na deteção de infeção passada por CT mas não de infeção recente, identificando as mulheres com elevado risco de lesão tubar mesmo quando a histerossalpingografia não revela impermeabilidade tubar; mais de 70% das mulheres com lesões tubares apresentam anticorpos para a CT circulantes. (25, 32)

O rastreio pode ser proativo, sobre toda a população alvo, ou oportunista, com seleção dos indivíduos observados por cuidados de saúde. A abordagem oportunista, tendo como critério de seleção os indivíduos sexualmente ativos, é o programa mais comum de rastreio da CT. (26)

Nos EUA, ao contrário dos países europeus, a infeção por CT é de declaração obrigatória. A taxa de rastreio anual aumentou de 25,3% em 2000 para 43,6% em 2006 e diminuiu ligeiramente para 41,6% em 2007. Estes dados confirmam a necessidade de educar e formar os profissionais de saúde em programas de rastreio para reduzir a propagação e sequelas da infeção por CT. O aumento da consciência pública relativamente ao rastreio também é essencial. (34)

O Centro de Prevenção e Controlo de Doença Europeu (ECDC) iniciou uma avaliação e propôs atividades de controlo da infeção por CT em toda a comunidade europeia. Na Europa, mais de 30 diretrizes, a maioria das quais publicadas por sociedades profissionais reconhecidas, foram disponibilizadas, mas não recomendadas ou implementadas por entidades governamentais ou outras autoridades de saúde em alguns países, incluindo Portugal. O Programa Nacional de Rastreio de CT em Inglaterra mostrou que uma em cada 14 mulheres jovens rastreadas, com idade inferior a 25 anos, são casos de infeção positiva. (35,36)

2.7. Tratamento

O tratamento da infeção por CT incide sobre o indivíduo infetado e, necessariamente, sobre o(s) seu(s) parceiro(s) sexual(ais), de modo a evitar a reinfeção.

As tetraciclinas são o tratamento de escolha para a infeção por CT. A azitromicina em dose única (1 g) é o mais indicado, e tem efeito comparável à doxiciclina (100 mg, 2 vezes por dia, 7 dias). Os antibióticos alternativos são as quinolonas, tais como a levofloxacina, moxifloxacina e ciprofloxacina. (26, 37)

Nas infeções do trato genital superior, o tratamento deve incidir na combinação de antibióticos para controlar outras possíveis infeções bacterianas, e durante um período de tempo maior, entre 14 a 21 dias. (26, 38)

3. Infeção Ginecológica por *Neisseria Gonorrhoeae*

A gonorreia é uma IST causada pela bactéria NG.

É uma infeção muito comum e, de acordo com a OMS ocorrem cerca de 62 milhões de novos casos por ano, dos quais metade (27 milhões) surgem no sul e sudeste da Ásia e, 17 milhões na África subsariana. (39)

A gonorreia é a segunda IST mais comum nos EUA. Estima-se que ocorrem mais de 700.000 novos casos de infeção por NG por ano nos EUA embora apenas metade sejam diagnosticados. Em 2009 foram declarados 301.740 casos de gonorreia nos EUA, uma taxa de 99,1 casos por 100.000 indivíduos, com um decréscimo de 10,5 casos face ao ano anterior. (40)

Em 2011, o diagnóstico de infeção por NG em Inglaterra aumentou 25%, de 16.835 para 20.965 casos (40,1 casos por 100.000 indivíduos), sendo que 14.992 eram do sexo masculino (58,2 por 100.000 indivíduos) e 5 972 eram do sexo feminino (22,6 por 100.000 indivíduos). (41)

Em Portugal, a incidência de infeção por NG foi estimada em 0,27 a 0,7 casos por 100.000 habitantes. (42)

A taxa de infeções diagnosticadas por NG ou mesmo por outros agentes de transmissão sexual são a ponta do iceberg da verdadeira prevalência das infeções pelo facto de cerca de metade de todas as infeções gonocócicas serem assintomáticas. Por isso a prevalência atual é aproximadamente o dobro da declarada. O problema que envolve este paradigma é o elevado número de indivíduos infetados e não tratados por períodos de tempo prolongados, o que conduz a um aumento do risco de transmissão aos parceiros sexuais e de complicações a curto e longo prazo. (43)

3.1. Microbiologia

A NG pertence à família *Neisseriaceae* e trata-se de uma bactéria intracelular, um diplococo Gram negativo, não formadora de esporos, móvel, encapsulada e não ácido-resistente, oxidase positiva e produtora de beta-lactamases. Requer um ambiente aeróbio para sobreviver. Há 70 estirpes diferentes de NG. (44, 45)

A NG possui fímbrias ou pili que desempenham um papel importante na adesão celular; possui ainda uma membrana externa constituída por proteínas como as Opa, fosfolipídeos e LPS. As proteínas Opa estão envolvidas na adesão da NG ao epitélio genital. Os LPS estão envolvidos na patogénese da infeção. (46)

A NG é frequentemente encontrada nos leucócitos polimorfonucleares (neutrófilos) e nas células epiteliais do trato genital.

3.2. Fisiopatologia

A infeção por NG pode apresentar-se de forma assintomática ou com diversas manifestações clínicas devido aos mecanismos de patogénese variáveis, dependentes da célula alvo, do microambiente, bem como das diferenças específicas entre as estirpes de NG. Isto inclui um reportório de mecanismos de fuga da resposta imunitária do hospedeiro pela NG, e da capacidade em destoxificar oxidantes reativos, adquirindo resistências durante a permanência no hospedeiro. (47)

A NG infeta e coloniza predominantemente a mucosa epitelial do trato urogenital. A vaginite gonocócica pode ocorrer em crianças mas, após a menarca já não acontece devido à queratinização que se desenvolve nesta fase, prevenindo este tipo de infeção

em mulheres adultas. A cervicite gonocócica é o resultado da infeção urogenital pela NG em mulheres adultas. (47)

A NG infeta a mucosa epitelial do trato genital inferior (vagina, colo do útero) da mulher. Em cerca de 10 a 25% das infeções não tratadas, ascende para o trato genital superior, podendo envolver o endométrio, os ovários, o miométrio e as trompas de Falópio, com evolução para endometrite, peritonite pélvica (tubar e ovárica), abscesso tubar e salpingite. Essas condições inflamatórias podem culminar na DIP. (48, 49)

A salpingite induzida pela infeção gonocócica causa lesões significativas nas trompas, decorrente de um processo de reparação com infiltração de fibroblastos, causando cicatrizes. Estes eventos conduzem a uma função anómala das trompas e, provável impermeabilidade irreversível. (50)

Os mecanismos moleculares da patogénese do gonococo não estão totalmente esclarecidos, no entanto demonstrou-se que infeta inicialmente as células não ciliadas, processo mediado por adesinas como as pili para a adesão e as proteínas Opa na invasão celular. No entanto as lesões desencadeadas pela NG ocorrem nas células ciliadas por uma intensa atividade de polimorfonucleares, com perda da atividade ciliar e descamação das células epiteliais, desenvolvimento de microabscessos e formação de exsudado mucopurulento. Em infeções não tratadas, os macrófagos e linfócitos substituem gradualmente os polimorfonucleares contribuindo para a cronicidade da infeção. A lesão nas células ciliadas permite o acesso da NG aos tecidos subepiteliais. (51, 52)

Recentemente foi demonstrado que a resposta à infeção por NG nas trompas é regulada pela expressão de interleucinas 1 alfa (IL-1 α), 1 beta (IL-1 β) e 8 (IL-8), em adição ao TNF- α . (53)

A apoptose das células infetadas correlaciona-se com a produção do TNF- α pelo epitélio das trompas, conjuntamente com resposta inflamatória extensa estimulada por LPS e peptidoglicanos da membrana da NG. Este é um mecanismo de defesa para proteger as células do hospedeiro da colonização pela NG. Contudo, a NG tem mecanismos para inibir a apoptose das células infetadas do hospedeiro e, esta modulação da resposta inata do hospedeiro é um evento intrínseco do ciclo infeccioso, que contribui para o estabelecimento da infeção. (54)

3.3. Fatores de Risco

Há vários fatores de risco envolvidos na infeção por NG como: o sexo feminino; a raça negra (com uma taxa 17 vezes superior à raça branca); a idade jovem (15-24 anos); viver em zonas urbanas, e o nível educacional baixo (associado a comportamentos de risco e IST). (40, 55)

3.4. Manifestações Clínicas

A infeção por NG na mulher envolve as superfícies mucosas do endocolo, uretra, ânus e faringe. Muitas infeções são silenciosas ou com sintomas ligeiros como corrimento vaginal e irritação vulvar e/ou vaginal, que pode contribuir para a progressão da infeção do trato genital inferior para o trato genital superior. (56)

A cervicite pode ser um sinal de infeção do trato genital superior, por isso as mulheres que receberam tratamento médico num novo episódio de cervicite devem ser avaliadas para DIP. Foi estimado que cerca de 10-20% das mulheres com infeção por NG ou CT podem desenvolver DIP se a infeção não for diagnosticada e tratada adequadamente. Alguns casos de DIP têm uma apresentação severa com dor abdominal e febre e podem evoluir para a formação de abscessos tubo-ováricos e infeção sistémica. Tal como acontece com a infeção por NG não complicada, muitas mulheres com DIP são assintomáticas ou apresentam sinais e sintomas subtis, que podem atrasar o início do tratamento em 85% das infetadas, o que reforça o risco de sequelas a longo prazo com lesão tubar associada. Em mulheres com DIP ou lesões cicatriciais das trompas pode ocorrer infertilidade em 20%, gravidez ectópica em 9% e dor pélvica crónica em 18%. (56, 57, 58)

A infeção por NG pode ocorrer de forma disseminada, com bacteriemia que pode traduzir-se por infeção articular crónica e sépsis. Frequentemente surgem lesões postulares ou petequiais na pele acral, artralguas assimétricas, tenossinovites ou artrite séptica. A infeção pode complicar, ocasionalmente, com peri-hepatite (Síndrome Fitz-Hugh-Curtis) e, raramente com endocardite ou meningite.

3.5. Diagnóstico

A infecção por NG pode cursar com uma apresentação subtil e não específica por isso é recomendado um teste específico para o seu diagnóstico. Existem 3 testes de diagnóstico: o exame microbiológico do exsudado vaginal, a hibridização de ácidos nucleicos e o teste de amplificação dos ácidos nucleicos, sendo este último o teste de eleição para o rastreio e diagnóstico intencional.

O exame microbiológico do exsudado vaginal requer a colheita de células da superfície mucosa infetada; é uma metodologia aprovada para a deteção de NG ao nível das superfícies mucosas genitais (endocervical e uretral) e não-genital (anorretal, faríngea e conjuntival). Este teste permite resultados de suscetibilidade aos antibióticos sendo o teste indicado na suspeita de falência de tratamento ou mesmo se já documentada. (59)

Os testes de hibridização dos ácidos nucleicos detetam o ADN da NG e são recomendados para o uso de espécies colhidas da superfície do trato urogenital incluindo vagina e urina. (59)

Os principais tipos de testes de amplificação dos ácidos nucleicos como a amplificação mediada pela transcrição, a PCR e amplificação de descolamento da cadeia, reconhece e copia o ADN da NG para aumentar a deteção. Estes testes são aprovados pelo US Food and Drug Administration (FDA) para o uso de amostras de urina, uretrais, endocervicais e de esfregaço vaginal, mas não são aprovados para amostras do reto, orofaringe ou conjuntiva que, por questões de especificidade, poderiam ser comprometidas pela reação cruzada com espécies de *Neisseriae* não gonocócica. A citologia cervical em meio líquido pode ser usada nestes testes, contudo com uma menor sensibilidade que a colheita de exsudado cervical, sendo um método bem aceite pelas mulheres. (60, 61)

Em mulheres sintomáticas, o resultado de observação do líquido vaginal com mais de 10 leucócitos por campo, na ausência de tricomoniase, reflete inflamação endocervical causada por CT ou NG e, deve orientar para o tratamento empírico. (62)

As mulheres com infecção por NG devem ser testadas para outras IST. A evidência de infecção por NG em qualquer local é considerada indicativo de contato sexual, exceto no período neonatal.

3.6. Rastreio

A infeção por NG é frequentemente assintomática, por isso o rastreio é crucial para identificar a infeção e prevenir ou limitar a progressão para o trato genital superior, bem como a transmissão horizontal e vertical. Um estudo recente revela que programas de rastreio podem reduzir a incidência de DIP em 60%. (63)

De acordo com as recomendação do US Preventive Services Task Force e do Centers for Disease Control and Prevention (CDC) o rastreio deve ser direcionado e não generalizado. O rastreio genital por rotina para a infeção por NG é recomendado anualmente para todas as mulheres sexualmente ativas com risco de infeção, incluindo mulheres com idade inferior a 25 anos e mulheres mais velhas com um ou mais fatores de risco, tais como infeção prévia por NG, presença de outras IST, novo ou múltiplos parceiros sexuais, uso incorreto ou não uso de preservativo, trabalho relacionado com sexo, uso de drogas ou infeção por VIH com atividade sexual. (64)

3.7. Tratamento

A capacidade da NG desenvolver resistência à terapêutica antibiótica dificulta o seu tratamento.

A Penicilina foi o tratamento inicial de escolha para esta infeção até ao desenvolvimento de resistência mediada pela produção de β -lactamases pelo plasmídeo em 1976. Posteriormente surgiram resistências a tetraciclinas, cefalosporinas, espectinomicina e aminoglicosídeos. Achados mais recentes incluem a resistência à fluoroquinolona. A suscetibilidade da NG à azitromicina tem diminuído nos EUA bem como a nível internacional. (59)

O CDC publicou novas orientações de tratamento das IST em 2010 com regimes de antibioterapia baseados na evidência. O tratamento da infeção por NG foi orientado por local anatómico infetado, limitado às cefalosporinas. (59, 65)

O tratamento deve ser feito corretamente com instruções de abstinência sexual no seu decorrer e até o doente e parceiro(s) ficarem assintomáticos.

O tratamento antimicrobiano com ceftriaxona tem-se mostrado efetivo em 99,2% das infeções genital e anorretal por NG não complicada. A infeção recente deve ser tratada

com uma dose única de 125 mg de ceftriaxona, por injeção intramuscular. Na prevenção de desenvolvimento de resistências, a dose deve aumentar para 250 mg. (59, 65)

Outras cefalosporinas injetáveis recomendadas são a ceftizoxima, cefoxitina e cefotaxima, mas nenhuma destas oferece vantagem sobre a ceftriaxona para a infecção urogenital. Os fármacos orais recomendados para a infecção por NG é a ciprofloxacina em dose única de 500 mg, e a cefixima em dose única de 400 mg, no entanto apresenta uma taxa de cura inferior com 97,5% para as infecções urogenital e anorretal não complicadas. (59, 65)

A azitromicina em dose única de 2 gramas pode ser usada em circunstâncias limitadas, devido à preocupação do desenvolvimento de resistência aos macrólidos. A azitromicina em dose única de 1 grama não é recomendada pelos tratamentos falhados já documentados e, pela preocupação relativa à emergência de resistência antimicrobiana, que é superior comparativamente à dosagem de 2 gramas. (59, 65)

Todas as alternativas terapêuticas para a infecção por NG são consideradas menos eficazes que a ceftriaxona. A cura da infecção por NG pode tornar-se cada vez mais difícil pelo crescente padrão de resistência clínica.

A infecção por NG disseminada é um problema grave cuja hospitalização é recomendada para iniciar tratamento endovenoso e avaliar a possível existência de complicações como endocardite e/ ou meningite. O tratamento endovenoso deve ser continuado por 24 a 48 horas após início da melhoria clínica e depois, manter a terapêutica oral até pelo menos 4 semanas, no caso da endocardite. (59)

Tendo em conta que as mulheres com infecção por NG estão frequentemente coinfectadas por CT, o tratamento deve incluir antibióticos para as duas etiologias. Sabendo-se que muitas infecções por NG são suscetíveis à doxiciclina e azitromicina, o co-tratamento de rotina pode dificultar o habitual desenvolvimento de resistências da NG. (59)

4. Infecção Ginecológica pelo Vírus da Imunodeficiência Humana

O VIH e a SIDA continuam a ser a maior prioridade de saúde global, apesar do promissor progresso realizado na prevenção da doença.

Mundialmente, o número de pessoas infetadas com o VIH foi estimado em cerca de 33,4 milhões, com 2,7 milhões de novas infeções a cada ano. Destes, 22,4 milhões vivem na África Subsaariana, 3,8 milhões no Sudeste Asiático e 2 milhões na América Latina. Cerca de 16 milhões (47%) são mulheres e 2,7 milhões (6,2%) são crianças. (66)

Em Portugal foram declarados 39.347 casos de VIH/ SIDA em 2010. (67, 68)

A infeção pelo VIH atinge pessoas de todas as faixas etárias, afetando principalmente (86%) pessoas em idade reprodutiva (15-44 anos). Destes, cerca de um terço manifestam o desejo de ter filhos. A transmissão do vírus aos seus parceiros sexuais e aos seus filhos é uma preocupação constante nestes indivíduos. As mulheres representam cerca de 20% dos infetados, e o vírus tornou-se mais prevalente entre casais heterossexuais relativamente ao passado, determinando uma maior afluência aos cuidados de saúde para aconselhamento e assistência reprodutiva. (69)

A introdução da terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) em 1996 foi responsável pela redução da morbilidade e mortalidade em indivíduos infetados pelo VIH, de tal modo que muitos indivíduos e profissionais de saúde perspetivam a infeção pelo VIH como crónica mas controlável. (70)

4.1. Fisiopatologia

As mucosas do trato genital e intestinal são os locais mais comuns de infeção pelo VIH e, as mulheres são mais frequentemente infetadas que os homens. (71)

A transmissão do VIH ocorre através da mucosa do trato genital feminino, envolvendo a translocação do vírus através do epitélio, a infeção e replicação nas células mononucleares subepiteliais e subsequente disseminação sistémica. O epitélio do endocolo (epitélio escamoso estratificado) é atravessado com maior facilidade pelo VIH do que o epitélio do exocolo e da vagina (epitélio colunar simples). Determinados fatores locais como microulcerações, lesões mecânicas no epitélio e coinfeção com outros agentes sexualmente transmissíveis aumentam a infecciosidade do VIH através da barreira mucosa. (72)

Além das células epiteliais, as células T CD4+, as células dendríticas e as células de Langerhans estão envolvidas no mecanismo de entrada viral através da mucosa. O vírus infeta as células subepiteliais e causa uma extensa depleção de células T CD4+ de memória das mucosas. A depleção das células T CD4+ e subsequente diminuição dos

mecanismos imunológicos essenciais determinam uma diminuição severa ao nível da defesa das mucosas e resulta numa elevada taxa de infeções oportunistas secundárias, com absorção de produtos microbianos para o compartimento sistémico, o que contribui para a ativação crónica de células T CD4+ e eventual perda da imunorregulação mediada por essas células, aumentando a suscetibilidade à infeção e a infecciosidade do VIH. (72, 73)

4.2. Relação da Infeção pelo VIH com outras Infeções Sexualmente Transmissíveis

A infeção pelo VIH influencia a transmissão de outras IST como a infeção por NG e por CT ao desencadear um estímulo pró-inflamatório aumentado no trato genital. Um estudo com mulheres sul-africanas infetadas com VIH demonstrou um risco aumentado de adquirir uma infeção por NG ou CT, após ajustes rigorosos de fatores sociodemográficos, comportamentais e biológicos. A infeção pelo VIH influencia a suscetibilidade, a duração, a resposta ao tratamento, a taxa de recorrência e a gravidade de outras IST. A imunossupressão causada pelo VIH pode desencadear condições de infeção pela CT ou NG mais agressivas com possível evolução para DIP. (74, 75)

O oposto também se verifica e a infeção por NG e CT influenciam a transmissão da infeção pelo VIH. A infeção por NG e CT aumentam tanto a suscetibilidade à infeção como a capacidade infecciosa do VIH, por isso o diagnóstico e tratamento precoces dessas IST contribui para a redução significativa da transmissão do VIH e prevenção de suas complicações. A infeção cervical pelo VIH e por outras IST aumenta o risco de transmissão do VIH aos parceiros sexuais não infetados e aumenta a infecciosidade nos indivíduos infetados pelo VIH pelo aumento da carga viral ao nível do trato genital. (74) Alguns estudos mostram que indivíduos infetados com IST com lesões genitais não ulceradas têm um risco cinco a dez vezes superior de se infetar pelo VIH, e um risco dezoito vezes superior se a doença cursar com lesões ulceradas. A concentração do VIH na secreção cérvico-vaginal aumenta cerca de duas vezes em mulheres infetadas pela NG e aproximadamente três vezes em mulheres infetadas pela CT e, no caso de existir uma ulceração no colo uterino ou na vagina, aumenta quatro vezes. Este aumento deve-se à resposta inflamatória resultante das IST. O tratamento das infeções por NG e CT diminuiu drasticamente a expressão do VIH ao nível do trato genital e sua infecciosidade. (74, 76, 77)

A infeção por NG influencia a infeção pelo VIH ao aumentar a concentração de células T CD4+ no endocolo, que disponibiliza mais células alvo para a infeção pelo VIH, e

potencia a transcrição do VIH em células T infetadas através da sinalização de superfície dessas células. A NG também aumenta a capacidade do VIH infetar as células dendríticas ativadas, que apresentam o vírus a outras células suscetíveis. (78, 79)

A infeção por CT influencia a infeção pelo VIH, independentemente dos fatores de transmissão sexual, nomeadamente pela patogénese da CT na invasão celular, que desencadeia lesão substancial no epitélio genital e pelas alterações imunológicas ao nível do trato genital. Estudos epidemiológicos mostram a associação da infeção genital por CT com um risco aumentado de adquirir uma infeção pelo VIH. (80, 81, 82, 83)

4.3. Relação com a Infertilidade

Alguns estudos recentes na África subsariana mostraram que a fertilidade foi 25-40% inferior em mulheres infetadas com VIH-1 relativamente às mulheres não infetadas. (84) Outros estudos nos EUA descreveram taxas de fertilidade diminuídas em mulheres infetadas com VIH. (85) Isto sugere uma associação entre o VIH/SIDA e alterações na fertilidade.

A subfertilidade em mulheres infetadas por VIH pode ocorrer por alterações biológicas na fisiologia reprodutiva. A nível endocrinológico, as mulheres infetadas com VIH são mais propensas a anovulações e amenorreia. Os mecanismos subjacentes a esta observação clínica são desconhecidos. No entanto, vários estudos não encontraram associação entre a infeção pelo VIH e a ocorrência de amenorreia após ajuste para a idade, índice de massa corporal e uso de substâncias ilícitas. O número de ciclos ovulatórios e a frequência coital correlacionam-se com a gravidade do estado clínico do indivíduo infetado pelo VIH/ SIDA, que pode refletir o grau de imunossupressão na SIDA, com previsível impacto na fertilidade. (19, 86, 87)

Um efeito direto do VIH nos mecanismos fisiológicos reprodutivos foi descrito na falência gonadal, em ambos os sexos; no entanto, esta hipótese permanece indefinida. Vários estudos têm sugerido a associação entre a infeção pelo VIH e a falência ovárica prematura. Num estudo foram encontrados níveis séricos da hormona folículo-estimulante (FSH) elevados, consistentes com a fase da menopausa, em 8% das mulheres infetadas com VIH entre os 20 e 42 anos. Outro estudo que incluiu 1139 mulheres infetadas pelo VIH e 292 mulheres não infetadas, a infeção pelo VIH não teve efeito estatisticamente significativo na ocorrência de níveis elevados de FSH entre mulheres com amenorreia. No entanto, as mulheres infetadas pelo VIH eram três vezes

mais propensas a ter amenorreia prolongada sem falência ovárica. Um estudo avaliou parâmetros biológicos do envelhecimento reprodutivo como a FSH, Inibina B e Hormona Anti mülleriana em 187 mulheres infetadas pelo VIH e 76 mulheres não infetadas, e não encontrou evidência de que a infeção por VIH influencie o envelhecimento ovárico. (19, 88, 89)

As mulheres infetadas pelo VIH têm um risco elevado de adquirirem IST concomitantes ou posteriormente, contribuindo para a lesão tubar e diminuição da fertilidade. A incidência de oclusão tubar na histerossalpingografia foi 27,8% entre as mulheres infetadas pelo VIH. (90)

O potencial reprodutivo também sofre influência de doenças sistémicas, do stress, da perda de peso e do abuso de drogas, frequentemente associado à infeção pelo VIH.

4.4. Fatores Psicológicos da Infeção pelo VIH

Os fatores psicológicos podem ser os únicos responsáveis pela alteração reprodutiva em mulheres infetadas pelo VIH.

Um diagnóstico de infeção pelo VIH é frequentemente responsável por uma diminuição da atividade sexual nas mulheres acometidas. Alguns estudos mostraram uma diminuição da gravidez e da taxa de natalidade entre as mulheres infetadas pelo VIH, provavelmente por opção pessoal. Apesar desses fatores, os comportamentos de risco e as gravidezes não planeadas continuam a prevalecer em mulheres infetadas pelo VIH. (20, 91, 92)

As mulheres infetadas pelo VIH são mais predispostas a terminar eletivamente uma gravidez. Alguns estudos na Grã-Bretanha e na Irlanda mostram um aumento significativo da taxa de interrupção da gravidez de 3,5 para 6,3 por 100 mulheres, anos após um novo diagnóstico de VIH, consistente em todas as idades e grupos étnicos. (20) Um estudo australiano demonstrou que 47% das gravidezes foram interrompidas após o diagnóstico de infeção pelo VIH, uma taxa superior ao dobro da população geral. (91) Isto sugere que algumas mulheres infetadas pelo VIH interrompem a gravidez tendo em conta as mudanças que a gravidez, o nascimento e a parentalidade podem causar neste contexto. Após a introdução da HAART na prática clínica, alguns estudos do Reino Unido e da Irlanda mostraram uma diminuição da taxa de interrupções da gravidez em mulheres infetadas pelo VIH, de 29,6% em 1990-1993 para 3,4% em 2004-2006. (93) Em França, a

proporção de gravidezes interrompidas após a introdução da profilaxia com zidovudina (AZT) diminuiu de 59,4% para 37,5%. (94) Um estudo nos EUA mostrou que as mulheres que aderiram à HAART tiveram menores taxas de interrupção da gravidez comparativamente com as mulheres que não faziam a terapêutica. As mulheres infetadas pelo VIH interrompem mais a gravidez se esta não for planeada, se tiverem menores contagens de CD4 ou tiverem um parceiro infetado pelo VIH. (95)

Com o uso generalizado da HAART, é possível que fatores comportamentais, melhoria da saúde em geral e do estado imunológico de mulheres infetadas pelo VIH sejam suficientes para superar a infertilidade biológica causada diretamente pela infeção pelo VIH. A posição otimista da mulher infetada pelo VIH em relação à sua resposta à HAART está associada a um aumento da intenção reprodutiva e da atividade sexual. As mulheres que planeiam ter mais filhos têm melhores resultados de otimismo em relação à HAART do que as que não pretendem mais filhos. As mulheres sexualmente ativas que declaram manter relações sexuais desprotegidas têm melhores resultados de otimismo em relação à HAART do que as mulheres abstinentes ou que mantêm relações sexuais protegidas. (96)

5. Conclusão

A infertilidade é uma doença que atinge um elevado número de indivíduos, nomeadamente uma população jovem em idade reprodutiva.

O fator tubar da infertilidade é uma das causas mais comuns, com uma relação causal com as infeções por CT e NG. Os dados epidemiológicos recentes revelam a elevada prevalência das IST, que surgem maioritariamente de forma assintomática e limitam com frequência o seu diagnóstico, pelo que se acredita que a verdadeira prevalência destas infeções esteja subestimada. A elevada prevalência das infeções por CT e NG reflete a ausência ou ineficácia dos programas de rastreio que possibilitam o diagnóstico e tratamento precoces destas infeções, diminuindo a transmissão aos parceiros sexuais, a evolução para cronicidade e suas sequelas, nomeadamente a infertilidade. Evidências recomendam o rastreio em massa a fim de obter um efeito benéfico a longo prazo, confirmando a necessidade da implementação de programas universais, bem como de educar e formar os profissionais de saúde, e aumentar a consciência pública relativamente a esta realidade para uma maior adesão ao rastreio, reduzindo a procura

de assistência em procriação medicamente assistida por mulheres com infertilidade por fator tubar. O maior conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos da infecção por estes agentes e evolução para lesão tubar com consequentes problemas de infertilidade pode eventualmente ser importante no desenvolvimento de novas armas terapêuticas nomeadamente o desenvolvimento de vacinas que atenuem a resposta inflamatória extensa no hospedeiro em resposta à infecção por CT e NG.

A infecção pelo VIH também está associada a alterações da fertilidade por alterações biológicas diretas, pela potenciação da coinfeção por outros agentes sexualmente transmissíveis, nomeadamente por CT e NG, e associação a condições de infeções mais agressivas com maior probabilidade de evolução para DIP e problemas de fertilidade. O diagnóstico de uma infecção pelo VIH tem um considerável impacto a nível psicológico que eventualmente cursa com alterações comportamentais. O predomínio da infecção pelo VIH em indivíduos em idade reprodutiva, fase da vida em que surge o desejo de ter filhos, e o risco de transmissão do vírus aos parceiros sexuais e aos seus filhos, determina uma maior procura de aconselhamento e assistência reprodutiva. Com o uso generalizado da HAART é possível que fatores comportamentais, melhoria da saúde em geral e do estado imunológico de mulheres infetadas pelo VIH superem a infertilidade biológica direta. É necessário fomentar a necessidade de cumprir a HAART, com melhoria na acessibilidade e disponibilizar cuidados de saúde de assistência reprodutiva aos indivíduos infetados pelo VIH que desejem ter filhos, de modo a diminuir a transmissão viral horizontal e vertical.

Naturalmente, as soluções propostas não devem sobrepor os esforços na prevenção primária das infeções ginecológicas pelos agentes referidos, com uma maior sensibilização das mulheres para esta realidade e incentivo a atividade sexual protegida, de modo a diminuir a exposição a estes agentes, evitando as consequências fisiopatológicas e psicológicas que podem ser devastadoras na vida de uma mulher.

6. Referências Bibliográficas

1. Daar A, Merali Z. Infertility and social suffering: the case of ART in developing countries. In: Vayena E, Rowe P, Griffin D, editors. Report of a meeting on "Medical, Ethical, Social Aspects of Assisted Reproduction". Geneva: WHO 2002; 16-21.
2. Brugo-Olmedo S, Chilik C, Kopelman S. Definition and causes of infertility. *Reprod Biomed Online*; 2001; 2: 41-53.
3. Larsen U. Research on infertility: which definition should we use?. *Fertil Steril*; 2005; 4: 846-852.
4. World Health Organization: Reproductive, Maternal and Child Health European Regional Office. Definitions and indicators in family planning maternal & child health and reproductive health used in the Who regional office for Europe; 2001; 1-14.
5. Lunenfeld B, Van Steirteghem A. Infertility in the third millennium: implications for the individual, family and society: condensed meeting report from the Bertarelli Foundation's Second Global Conference. *Hum Reprod*; 2004; 10: 317-326.
6. Lukse MP, Vace NA. Grief, depression, and coping in women undergoing infertility treatment. *Obstet Gynecol*; 1999; 93 (2): 245-251.
7. Menning BE. The emotional needs of infertile couples. *Fertil Steril*; 1980; 34(4): 313-319.
8. Stephen EH, Chandra A. Updated projections of infertility in the United States: 1995-2025. *Fertil Steril*; 1998; 70: 30-34.
9. Mosher WD, Bachrach CA. Understanding U. S. fertility: continuity and change in the National Survey of Family Growth, 1988-1995. *Fam Plann Perspect*; 1996; 28: 4-12.
10. Boivin J, Bunting L, Collins JA, Nygren KG. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod*; 2007; 22: 1506-1512.
11. Silva-Carvalho JL, Santos A. Estudo Afrodite: caracterização da infertilidade em Portugal (Vol. 1. Estudo na Comunidade). 2009. Porto: Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.
12. Soares S, Rodrigues T, Barros H. Prevalência da Infertilidade na Cidade do Porto. *Acta Med Port*; 2011; 24: 699-706.
13. Hull MG, Glazener CM, Kelly NJ et al. Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. *Br Med J Clin Res Ed*; 1985; 291: 1693-1697.

14. Thonneau P, Marchand S, Tallec A et al. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988-1989). *Human Reprod*; 1991; 6: 811-816.
15. Effective Health Care. The management of subfertility. *Eff Health Care*; 1992; 3: 1-24.
16. Wilkes S, Jones K. Retrospective review of the prevalence and management of infertility in woman in one practice over a five year period. *Br J Gen Pract*; 1995; 45:75-77.
17. Soper DE. Pelvic inflammatory disease. *Rev Obstet Gynecol*; 2010; 116 (2): 419-428.
18. Glynn JR, Buve A, Carael M, et al. Decreased fertility among HIV-1-infected women attending antenatal clinics in three African cities. *J Acquir Immune Defic Syndr*; 2000; 25: 345-352.
19. Cejtin HE, Kalinowski A, Bacchetti P, Taylor RN, Watts DH, Kim S, et al. Effects of human immunodeficiency virus on protracted amenorrhea and ovarian dysfunction. *Obstet Gynecol*; 2006; 108: 1423-1431.
20. Stephenson JM, Griffioen A. The effect of HIV diagnosis on reproductive experience. Study Group for the Medical Research Council Collaborative Study of Women with HIV. *AIDS*; 1996; 10: 1683-1687.
21. Paavonen J, Eggert-kruse W. Chlamydia trachomatis: impact on human reproduction. *Hum Reprod Update*; 1999; 5(5): 433-477
22. Aydin F, Coskun A, Sonmez E, Sonmez S, Sut N, Yasar L. Can screening Chlamydia trachomatis by serological tests predict tubal damage in infertile patients?. *New Microbiol*; 2008; 31: 75-79.
23. van de Laar M, Ison C. Europe-wide investigation to assess the presence of new variant of Chlamydia trachomatis in Europe. *Euro Surveill*; 2007; 12.
24. Akande V, Horne A, Horne P, Pacey A, Turner C. Impact of Chlamydia trachomatis in the reproductive setting: British Fertility Society Guidelines for Practice. *Hum Fertil*; 2010; 13(3): 115-125.
25. Berg C, Boeno A, Cunha Filho E, Michelon J, Steibel G, Torrens MC. Diagnóstico da infecção urogenital por Chlamydia trachomatis. *Sci Med*; 2005; 15(2): 97-102
26. Mylonas I. Female genital Chlamydia trachomatis infection: where are we heading?. *Arch Gynecol Obstet*; 2012; 285: 11271-1285.
27. Haggerty C, Taylor B. Management of Chlamydia trachomatis genital tract infection: screening and treatment challenges. *Infect Drug Resist*; 2011; 4: 19-29.

28. Djahanbakhch O, Lyons RA, Saridogan E. The reproductive significance of human Fallopian tube cilia. *Hum Reprod Update*; 2006; 12(4): 363-372.
29. Witkin SS. Immunological aspects of genital Chlamydia infections. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*; 2002; 16: 865-874.
30. Leng Z, Moore DE, Mueller BA, Critchlow CW, Patton DL, Halbert SA, et al. Characterization of ciliary activity in distal Fallopian tube biopsies of women with obstructive tubal infertility. *Hum Reprod*; 1998; 13: 3121-3127.
31. Siemer J, Theile O, Larbi Y, Fasching P, Danso KA, Kreienberg R, et al. Chlamydia trachomatis Infection as a Risk Factor for Infertility among Women in Ghana, West Africa. *Am J Trop Med Hyg*; 2008; 78 (2): 323-327.
32. Marques C, Menezes M. Chlamydia Trachomatis Genital Infection and Sterility. *J bras Doenças Sex Transm*; 2005; 17 (1): 66-70.
33. Black CM. Current methods of laboratory diagnosis of Chlamydia trachomatis infections. *Clin Microbiol Rev*; 1997; 10: 160-184.
34. CDC. Chlamydial screening among sexually active young female enrollees of health plans – United States, 2000-2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*; 2009; 58: 362-365.
35. ECDC. Review of Chlamydia control activities in EU countries Technical Report, Stockholm.2008.
<http://data.euro.who.int/HEN/Search/SearchTitle.aspx?Healthtopic=Governance%20and%20stewardship&SourceEvidenceId=12>.
36. van de Laar MJ, Fontain J. ECDC guidance on chlamydia control in Europe: next steps. *Euro Surveill*; 2009; 14(26).
37. CDC. Sexually transmitted disease treatment guidelines 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*; 2006; 51: 1-78
38. Sweet RL. Treatment strategies for pelvic inflammatory disease. *Expert Opin Pharmacother*; 2009; 10: 823-837.
39. Barry PM, Klausner JD. The use of cephalosporins for gonorrhea: The impending problem of resistance. *Expert Opin Pharmacother*; 2009; 10 (4): 555-577.
40. CDC. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2009, Atlanta: US Department of Health and Human Services; 2010. Available from: <http://www.cdc.gov/std/stats09/surv2009-Complete.pdf>.
41. Savage EJ, Marsh K, Duffell S, Ison CA, Zaman A, Hughes G. Rapid increase in gonorrhea and syphilis diagnoses in England in 2011. *Euro Surveill*; 2012; 17 (29): 1-4.

42. WHO Regional Office for Europe. Gonorrhoea – incidence rate (per 100 000 population). Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2010.
43. Hook EW, III, Handsfield HH. Gonococcal infections in the adult. In: Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE, et al, editors. Sexually Transmitted Diseases. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2008
44. Ryan KJ, Ray CG. An introduction to infectious diseases. Shenis Medical Microbiology; 2004; 9: 327-341
45. Holder NA. Gonococcal Infections. Pediatric in Review; 2008; 29(7): 228-234.
46. Meyer T. Pathogenic Neisseriae: Complexity of Pathogen – Host Cell Interplay. CID; 1999; 28: 433-441.
47. Edwards J, Butler E. The pathobiology of Neisseria gonorrhoeae lower female genital tract infection. Front Microbiol; 2011 May 10 ; 2.
48. Cates W, Rolfs R, Aral S. Sexually transmitted diseases, pelvic inflammatory disease, and infertility – an epidemiologic update. Epidemiol Rev; 1990; 12: 199-220.
49. Hoyme U. Pelvic inflammatory disease and associated sexually transmitted diseases. Curr Opin Obstet Gynecol; 1990; 2: 668-674.
50. Westrom L, Wolnerhanssen P. Pathogenesis of pelvic inflammatory disease. Genitourin Med; 1993; 69: 9-17.
51. Gorby GL, Schaefer GB. Effect of attachment factors (pili plus Opa) on Neisseria gonorrhoeae invasion of human Fallopian tube tissue in vitro – quantitation by computerized image analyses. Microb Pathog; 1992; 13: 93-108.
52. McGee ZA, Stephens DS, Holfman LH, Schelch WF, Horn RG. Mechanisms of mucosal invasion by pathogenic Neisseria. Rev Infect; 1983; 5: S708-S714.
53. Maisey K, Nardocci G, Imarai M, Cardenas H, Rios M, Croxato HB, et al. Expression of proinflammatory cytokines and receptores by human fallopian tubes in organ culture following challenge with Neisseria gonorrhoeae. Infect Immun; 2003; 71: 527-532.
54. Morales P, Reyes P, Vargas M, Rios M, Imarai M, Cardenas H, et al. Infection of Human Fallopian Tube Cells with Neisseria gonorrhoeae Protects Cells from Tumor Necrosis Factor Alpha-Induced Apoptosis. Infect Immun; 2006; 74 (6): 3643-3650.
55. Ohannessian CM, Crockett LJ. A longitudinal investigation of the relationship between educational investment and adolescent sexual activity. J Adolesc Res; 1993; 8:167-182.

56. Haggarty CL, Gottlieb S, Taylor BD, Low N, Xu F, Ness RB. Risk of sequelae after Chlamydia trachomatis genital infection in women. *J Infect Dis*; 2010; 201 (2): S134-S155.
57. Westrom L, Joesoef R, Reynolds G, Hagdu A, Thompson SE. Pelvic inflammatory disease and fertility: a cohort study of 1,844 women with laparoscopically verified disease and 657 control women with normal laparoscopy. *Sex Transm Dis*; 1992; 9: 185-192.
58. Hillis SD, Joesoef R, Marchbanks PA, Wasserheit JN, Cates W Jr, Westrom L. Delayed care of pelvic inflammatory disease as a risk factor for impaired fertility. *Am J Obstet Gynecol*; 1993; 168: 1503-1509.
59. Walter CK, Sweet RL. Gonorrhoea infection in women: prevalence, effects, screening, and management. *Int J Womens Health*; 2011; 3: 197-206.
60. Schachter J, Moncada J, Liska S, et al. Nucleic acid amplification tests in the diagnosis of chlamydial and gonococcal infections of the oropharynx and rectum in men who have sex with men. *Sex Transm Dis*; 2008; 35: 637-642.
61. Doshi JS, Power J, Allen E. Acceptability of Chlamydia screening using self-taken vaginal swabs. *Int J STD AIDS*; 2008; 19: 507-509.
62. Geisler WM, Yu S, Venglarik M, et al. Vaginal leucocyte counts in women with bacterial vaginosis: relation to vaginal and cervical infections. *Sex Transm Infect*; 2004; 80: 401-405.
63. Scholes D, Stergachis A, Heidrich FE, Andrilla H, Holmes KK, Stamm WE. Prevention of pelvic inflammatory disease by screening for cervical Chlamydia infection. *N Eng J Med*; 1996; 34: 1362-1366.
64. US Preventive Services Task Force. Screening for gonorrhea: recommendation statement. *Ann Fam Med*; 2005; 3: 263-267
65. Center for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted disease treatment guidelines; 2010. Available from: <http://www.cdc.gov/std/treatment/2010/STD-Treatment-2010-RR5912.pdf>.
66. Hailemariam TG, Kassie GM, Sisay MM. Sexual Life and Fertility Desire in Long-term HIV Serodiscordant Couples in Addis Ababa, Ethiopia: A Grounded Theory Study. *BMC Public Health*; 2012; 12.
67. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. VIH/ SIDA: A Situação em Portugal a 31 de Dezembro de 2010. 2011 Fev. Available from: http://www.aidsportugal.com/Modules/WebC_Docs/GetDocument.aspx?DocumentId=2809.
68. Tang J, Nour NM. HIV and Pregnancy in Resource-Poor Settings. *MedReviews*; 2010; 3 (2): 66-71

69. The Ethics Committee of American Society for Reproductive Medicine. Human immunodeficiency virus and infertility treatment. *Fertil Steril*; 2010; 94 (1): 11-15.
70. Stanwood NL, Cohn SE, Heiser JR, Pugliese MA. Contraception and fertility plans in a cohort of HIV-positive women in care. *Contraception*; 2007; 75 (4): 294-298.
71. Simon V, Ho DD, Abdool Karin Q. HIV/ AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment. *Lancet*; 2006; 368: 489-504.
72. Jameson B, Baribaud F, Polmann S, Ghavimi D, Mortati F, Doms RW et al. Expression of DC-SIGN by dendritic cells of intestinal and genital mucosae in humans and rhesus macaques. *J Virol*; 2002; 76: 1866-1875.
73. Brenchley JM, Prece DA, Schacker TW, Asher TE, Silvestri G, Rao S, et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med*; 2006; 12: 1365-1371.
74. Venkatesh KK, van der Straten A, Mayer KH, Blanchard K, Ramjee G, Lurie MN, et al. African women recently have increased risk of acquiring *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* in the methods for improving reproductive health in Africa trials. *Sex Transm Dis*; 2011; 38 (6): 562-570.
75. Thomas K, Simms I. *Chlamydia trachomatis* in subfertile women undergoing uterine instrumentation: how can we help in avoidance of iatrogenic pelvic inflammatory disease?. *Hum Reprod*; 2002; 17: 1431-1436.
76. Belda Jr W, Shiratsu R, Pinto V. Approach in sexually transmitted diseases. *An Bras Dermatol*; 2009; 84 (2): 151-159.
77. Mayer KH, venkatesh KK. Interactions of HIV, other sexually transmitted diseases, and genital tract inflammation facilitating local pathogen transmission and acquisition. *Am J Reprod Immunol*; 2011; 65 (3): 308-316.
78. Ding J, Rapista A, Teleshova N, Mosoyan G, Jarvis GA, Klotman ME, et al. *Neisseria gonorrhoeae* enhances HIV-1 infection of primary resting CD4+ T cells through TLR2 activation. *J Immunol*; 2010; 23: 2814-2824.
79. Montano M, Rarick M, Sebastiani P, Brinkmann P, Skefos J, Ericksen R. HIV-1 burden influences host response to co-infection with *Neisseria gonorrhoeae* in vitro. *Inter Immunol*; 2005; 18 (1): 125-137.
80. Brunham RC, Kimani J, Bwayo J, Maitha G, Maclean I, Yang C, et al. The epidemiology of *Chlamydia trachomatis* within a sexually transmitted disease core group. *J Infect Dis*; 1996; 173: 950-956.
81. Ghys PD, Diallo MO, Ettiegn-Traore V, Coulibaly IM, Yeboue KM, Kalish ML, et al. The association between cervicovaginal HIV shedding sexually transmitted diseases and immune-suppression in female sex workers in Abidjan, cote d'Ivoire. *AIDS*; 1997; 11:F85-F93.

82. Hitchcock PJ. Future directions of chlamydial research. In: Stephens RS, Ed. *Chlamydia: intracellular biology, pathogenesis and immunity*. (American Society for Microbiology, Washington DC); 1999: 297-311.
83. DeBattista J, Clementson C, Mason D, Dwyer J, Argent S, Woodward C, et al. Screening for *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* at entertainment venues among men who have sex with men. *Sex Transm Dis*; 2002; 29: 216-221.
84. Zaba B, Gregson S. Measuring the impact of HIV on fertility in Africa. *AIDS*; 1998; 12 (1): S41-50
85. Massad LS, Springer G, Jacobson L, Watts H, Anastos K, Korn A, et al. Pregnancy rates and predictors of conception, miscarriage and abortion in US women with HIV. *AIDS*; 2004; 18: 281-286.
86. Kushnir VA, Lewis W. Human immunodeficiency virus/ acquired immunodeficiency syndrome and infertility: emerging problems in the era of highly active antiretrovirals. *Fertil Steril*; 2011; 96 (3): 546-553.
87. Chirgwin KD, Feldman J, Muneeyirci-Delale O, Landesman S, Minkoff H. Menstrual function in human immunodeficiency virus-infected women without acquired immunodeficiency syndrome. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*; 1996; 12: 489-494.
88. Clark RA, Mulligan K, Stamenovic E, Chang B, Watts H, Andersen J, et al. Frequency of anovulation and early menopause among women enrolled in selected adult AIDS clinical trials group studies. *J Infect Dis*; 2001; 184: 1325-1327.
89. Seifer DB, Golub ET, Lambert-Messerlian G, Springer G, Holman S, Moxley M, et al. Biologic markers of ovarian reserve and reproductive aging: application in a cohort study of HIV infection in women. *Fertil Steril*; 2007; 88: 1645-1652.
90. Coll O, Lopez M, Vidal R, Figueras F, Suy A, Hernandez S, et al. Fertility assessment in noninfertile HIV-infected women and their partners. *Reprod Biomed Online*; 2007; 14: 488-494.
91. Thackway SV, Furner V, Mijch A, Cooper DA, Holland D, Martinez P, et al. Fertility and reproductive choice in women with HIV-1 infection. *AIDS*; 1997; 11: 663-667.
92. Wilson TE, Massad LS, Riestler KA, Barkan S, Richardson J, Young M, et al. Sexual, contraceptive, and drug use behaviors of women with HIV and those at high risk for infection: results from the Women's Interagency HIV Study. *AIDS*; 1999; 13: 591-598.
93. Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS, Tookey PA. Trends in management and outcome of pregnancies in HIV-infected women in the UK and Ireland, 1990-2006. *BJOG*; 2008; 115: 1078-1086.

94. Bongain A, Berrebi A, Marin_e-Barjoan E, Dunais B, Thene M, Pradier C, Gillet JY. Changing trends in pregnancy outcome among HIV-infected women between 1985 and 1997 in two southern French university hospitals. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*; 2002; 104: 124–128.
95. Floridia M, Tamburrini E, Tibaldi C, Anzidei G, Muggiasca ML, Meloni A, et al. Voluntary pregnancy termination among women with HIV in the HAART era (2002-2008): a case series from a national study. Italian Group on Surveillance on Antiretroviral Treatment in Pregnancy. *AIDS Care*; 2010; 22: 50–53.
96. Kaida A, Lima VD, Andia I, Kabakyenga J, Mbabazi P, Emenyonu N, et al. The WHOMEN's Scale (Women's HAART Optimism Monitoring and Evaluation Scale v.1) and the association with fertility intentions and sexual behaviours among HIV-positive women in Uganda. *AIDS Behav*; 2009; 13: S72–81.